

Nr. 19, 32. Jahrgang
Berlin
Juni 2008



MedReport

Organ für ärztliche Fortbildungskongresse

Hypertension 2008

14. bis 19. Juni 2008 in Berlin

MODELL FÜR EINE MEDIZIN DER ZUKUNFT

Prävention und Forschung hochwirksam im Kampf gegen Bluthochdruck

THOMAS UNGER, BERLIN

Willkommen zu Hypertension 2008, Berlin, dem gemeinsamen internationalen Kongress, der von drei Hypertonie-gesellschaften gemeinsam veranstaltet wird: der European Society of Hypertension (ESH), der International Society of Hypertension (ISH) und der Deutschen Hypertonie-Liga (DHL). Dieser Kongress mit seinem umfangreichen wissenschaftlichen Hauptprogramm, seinen vielfachen Satellitensymposien und seinen zahlreichen Fortbildungseinheiten gibt sowohl einen Überblick über den neuesten Erkenntnisstand der theoretischen und klinischen Bluthochdruckforschung, als auch über gegenwärtige Konzepte in Diagnostik und Therapie der Hypertonie und verwandter kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen.

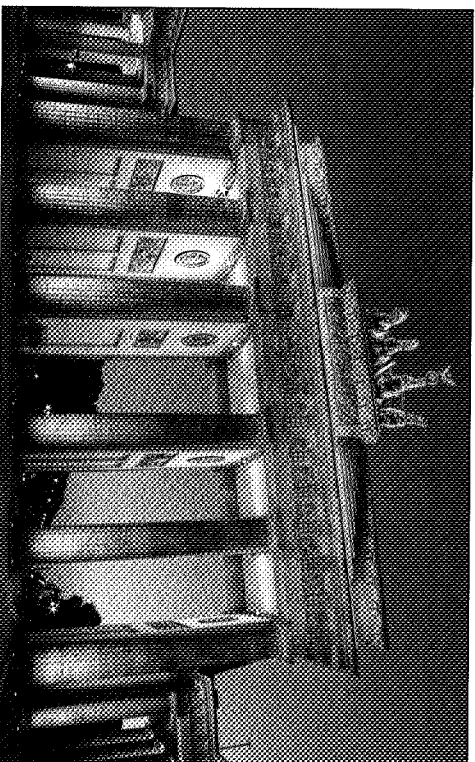
In den neun Hauptvorträgen kommen so unterschiedliche Themen zur Sprache wie die Rolle des neu entdeckten Reninrezeptors, die Pathophysiologie vaskulärer Erkrankungen, Grundlagenerkenntnisse im Bereich der Molekularbiologie vaskulärer Krankheiten wie z. B. die Bedeutung der MicroRNA oder von nukleären Transkriptionsfaktoren, aber auch aktuelle klinisch-therapeutische Fragen wie die Stammzelltherapie kardiovaskulärer Erkrankungen, der Stellenwert und die Erarbeitungskriterien von therapeutischen Empfehlungen



Prof. Dr. Thomas Unger
Vice President and
Chair Scientific
Program Committee

und werden, wie z. B. ONTARGET, ADVANCE, HYVET, PROFESS und andere. Hier kann man sich aus erster Hand die wichtigsten Erkenntnisse und ihre praktischen Konsequenzen vor Augen führen lassen und sie mit den internationalen Studienleitern diskutieren.

Die Attraktivität des Kongresses zeigt sich u. a. auch darin, dass er weit über 2.500 Anmeldungen zu wissenschaftlichen Beiträgen teilweise von einzelnen Forschern oder Forschergruppen, teilweise von der forschenden Industrie organisiert, geben Raum für Information und Diskussion über allgemeinere Themen wie die Entwicklung und Anwendung von Arzneimitteln inklusive klinischer Studien oder die fortschreitende Bedeutung der Adipositas, aber auch spezieller Themen wie Forschungsergebnisse über das



Das Wahrzeichen Berlins, das Brandenburger Tor, ist das einzige erhaltene Stadttor Berlins.
© downer - Fotolia.com

bildungsaspekt nicht vernachlässigt.
Ist ein derartiger Aufwand gerechtfertigt?

Ich bin der Überzeugung: Ja, vielleicht mehr denn je. Wie wir alle wissen, haben wir das klinische Problem der Hypertonie immer noch nicht richtig im Griff, weder in der Forschung, noch in der Therapie, insbesondere was die

Der wissenschaftliche Austausch, aber auch die fortbildende Weitergabe des erarbeiteten und abgesicherten Wissens, wie sie ein derartiger Kongress auf höchstem internationalem Niveau anbietet, das sind notwendige Voraussetzungen, um unserem gemeinsamen Ziel näher zu kommen, nämlich die kardiovaskulären und metabolischen Störungen und

It is known from the Bramwell-Hill equation that PWV is inversely related to the compliance of the blood vessels; the higher PWV, the stiffer the blood vessels. The guidelines report a threshold value of 12 m/s; PWV beyond this threshold value is considered indicative of significant alterations of aortic function.

In essence, measurement of PWV is simple and straightforward. PWV is assessed as x/t , x being the distance between the two measuring locations (carotid and femoral site), and t the time delay between the „signals“ being picked up at these locations, the so-called transit time. These signals are related to a mechanical perturbation/wave travelling through the arterial tree, and it should not matter which signal is being measured. As such, PWV can be assessed from measurement of local pressure (applanation tonometry/ piezo-electric sensor; Sphygmocor®/ Complior® system/ PulsePen®), flow velocity (Doppler ultrasound), diameter distension (ultrasound wall-tracking algorithms), or photoplethysmography, measuring local changes in blood volume. Any combination of measuring techniques is, in theory, valid to measure PWV.

And yet, there is still much ambiguity in measuring PWV, arising on the one hand from the measurement of the transit time, and on the other from measuring the travel distance. When measuring the transit time, there is no doubt that this is ideally performed simultaneously at the two locations, irrespective of the measuring technique. Doing so, transit times can be measured on a beat-by-beat basis, and averaged over a sufficient number of cycles (as, for instance, the Complior® system does) to provide a reliable estimate. If measurements can only be done one at a time, one can co-register the ECG and use, for instance, the R-top of the ECG as reference in time to calculate the relative time delay between the measurement at the femoral and carotid site (as in the Sphygmocor®, PulsePen®, or Arlab® system). Note that this time measurement may be complicated by beat-to-beat variations of the period of isovolumic contraction and ventricular electro-mechanical coupling delays. Finally, a more difficult issue is the unequivocal assessment of the „foot“ of the wave, i. e., at what precise

Implementation of the 2007 guidelines: does the device for PWV matter?

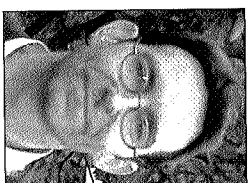
PATRICK SEGERS, GHENT, BELGIUM

With the increased attention for large artery stiffness and the obvious role of arterial stiffening in the pathophysiology of (isolated) systolic hypertension, the 2007 ESC and ESH guidelines for the management of patients, and measurement now formally recognize large artery stiffness as a factor influencing the prognosis of patients, and measurement of arterial stiffness as a useful indicator of vascular damage. Large consensus exists that of all available methods to quantify arterial stiffness or aspects of it, measurement of the carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) is, at present, the only non-invasive comprehensive method which is simple and accurate enough to be considered as a diagnostic procedure feasible on a large scale in a clinical setting.

moment does the wave pass by the measuring location. The better defined and sharper the wavefront, the easier the identification of the foot becomes. From this perspective, Doppler ultrasound may provide the clearest signals, although the time resolution is lower than what can be achieved with other systems. Pressure, diameter and plethysmography provide waveforms with a less well defined foot, often without a clear transition from the diastolic decay to the systolic upstroke. Nevertheless, there are automated algorithms to define the foot, based on the intersection of two tangent lines to the end-diastolic and early systolic part of the wave, on finding the maximum in the second derivative of the signal, or on

the detection of the signal surpassing a given pre-set level (e.g. 10% of the amplitude). Since the morphology of waveforms can be quite different in the different vascular territories, each algorithm may yield slightly different values in transit time and hence introduce slight differences in estimated PWV.

The most important uncertainty, however, arises from lack of knowledge of the travel path of the wave (see also Figure). In principle, PWV measured between two points should be assessed along an unequivocal, single pathway. This is clearly not the case for carotid-femoral PWV: at the



Prof. Patrick Segers

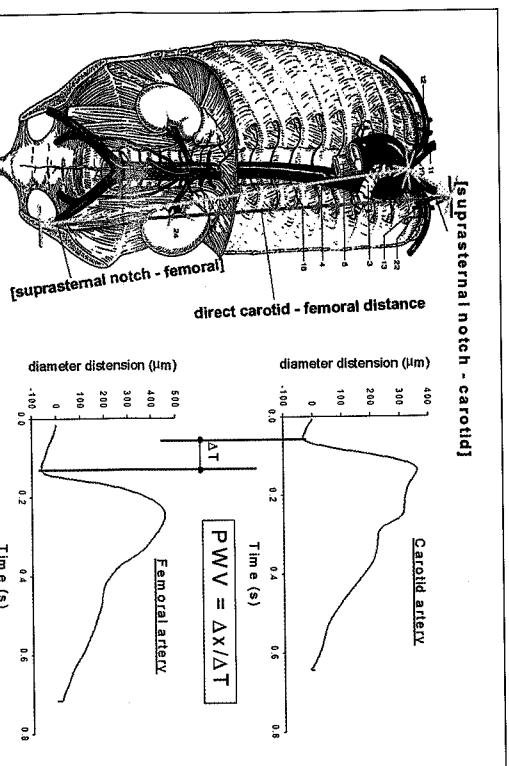


Fig.: PWV is measured as the ratio of the distance between the carotid-femoral measuring location and the time delay between the measured signals (a diameter distension waveform in this example). Note the ambiguous path the wave travels. The distance for PWV measurement is taken either as the direct distance between the carotid and femoral measuring site, either as the distance from the suprasternal notch to the femoral site, minus the distance from the suprasternal notch to the carotid site.

ONTARGET: Weltweit größte Sartan-Endpunktstudie zur Sekundärprävention Telmisartan so wirksam wie der Goldstandard?

Die ONTARGET-Studie (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), die weltweit größte kontrollierte Endpunktstudie mit einem Sartan zur Frage der Sekundärprävention bei kardiovaskulären Risikopatienten, hat ihre zentralen Ergebnisse preisgegeben. Anlässlich der 57. Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC) in Chicago wurden die Ergebnisse der Hauptstudie präsentiert und nahezu zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert¹. Danach können Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko durch eine Behandlung mit dem AT1-Rezeptorantagonisten Telmisartan ebenso effektiv vor kardiovaskulären Ereignissen geschützt werden wie durch die Gabe des ACE-Hemmers Ramipril.

Will man über ONTARGET reden, muss man auf die HOPE-Studie zurückblicken, deren Daten 2000 publiziert wurden. Denn in der HOPE-Studie konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass Ramipril die Rate kardiovaskulärer Ereignisse signifikant reduziert. Darum gilt Ramipril seit acht Jahren als Goldstandard unter den ACE-Hemmern zur Sekundärprävention bei kardiovaskulären Risikopatienten. In der HOPE-Studie war Ramipril, ebenso wie jetzt Telmisartan in der ONTARGET-Studie, bei Patienten über 55 Jahren mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen geprüft worden.

Dabei wurde eine Reduktion der Ereignisrate um 21 % beobachtet, ein Resultat, das nun ebenso unter Telmisartan erzielt wurde. „Damit kann man annehmen, dass praktisch jedes fünfte kardiovaskuläre Ereignis bei den Patienten durch Telmisartan verhindert wird“, erklärt Prof. Dr. Jürgen

Scholz, Berlin, bei einer Pressekonferenz der Bayer Vital GmbH in Frankfurt.

Endorganschutz für Risikopatienten

An der ONTARGET-Studie nahmen mehr als 25.600 Patienten mit normalem oder gut eingestelltem Blutdruck und einer bekannten KHK und/oder PAVK, vorangegangenen Schlaganfall oder TIA oder einem Diabetes mellitus mit Endorganschäden teil. Sie wurden mit 80 mg Telmisartan oder 10 mg Ramipril oder deren Kombination behandelt. Die Basismedikation bestand aus Statinen, Thrombozyten-Aggregationshemmern, Betablockern sowie anderen blutdrucksenkenden Medikamenten.

Patienten, die den ACE-Hemmer Ramipril nicht vertrugen – dies war bei jedem fünften Patienten der Fall – wurden noch in der Run-in-Phase der Studie ausgeschlossen und erhielten parallel in der TRANSCEND-Studie

(Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Patients with Cardiovascular Disease) plazebokontrolliert 80 mg Telmisartan. Diese Daten werden im Herbst erwartet.

Kardioprotektion und Verträglichkeit

Nach den Ergebnissen der ONTARGET-Hauptstudie verliefen die Raten an Myokardinfarkten, Schlaganfällen, Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz sowie die kardiovaskuläre Mortalität (kombinierter primärer Endpunkt) unter Ramipril und Telmisartan genau parallel, so dass von einer gleich ausgeprägten Protektion auszugehen ist. Diese wird Blutdruckunabhängig vermittelt, denn es kam in beiden Gruppen bei den gut eingestellten Patienten nur zu einem relativ geringen Rückgang der Blutdruckwerte, der zudem bereits nach wenigen Wochen stabil war, während die Schutzwirkung sich weiter fortsetzte. Das sei bemerkenswert, so Prof.

moment the wave is picked up at the carotid artery, it is already travelling further down the aorta towards the femoral artery. As such, carotid-femoral PWV can only provide an estimate of the „true“ (aortic) PWV. Given the fact that there is no perfect solution to the ambiguous travel path problem, there are basically two views in literature and in the arterial research field. The most pragmatic approach is to simply take the directly measured distance between the carotid and femoral measuring location, and to use this distance to calculate PWV. As the travel distance is overestimated, this approach yields relatively high values for PWV. It is important to know that the threshold value of 12 m/s in the 2007 guidelines is based on data gathered with the Complior® system, where it is advocated to use this directly measured distance, explaining this relatively high threshold value. A second approach is to try to correct for the fact that the wave travels simultaneously towards the carotid and femoral artery, and to use the distance [suprasternal notch – femoral site] minus the distance [suprasternal notch – carotid site]. This approach yields much lower values of PWV, more in line with the physiological range reported from invasive studies, which does not necessarily imply that this method is to be preferred over the other, as it still suffers from the ambiguous pathway.

The device and method used does matter

It is clear from the above that the device and method used to assess carotid-femoral PWV does matter. Values derived from different devices

Scholz, denn die Protektion erfolge praktisch „on top“ einer guten Basistherapie.

Bei gleich guter Effektivität wurde die kardiovaskuläre Schutzwirkung durch Telmisartan aber mit deutlich weniger Nebenwirkungen erwirkt, erläutert Prof. Dr. Wolfram Kuper, Lüneburg. Dies sind Studienergebnisse, die sich bisher noch nicht in der zugelassenen Indikation von Telmisartan (zugelassen für die Behandlung der Hypertonie) niederschlagen haben. In der Gruppe mit der kombinierten Behandlung sei die Rate hingegen höher gewesen, ohne dass eine höhere Schutzwirkung beobachtet wurde, so Kuper weiter. Für Risikopatienten ohne Herzinsuffizienz könne daher eine Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer und einem AT1-Blocker derzeit nicht empfohlen werden, teilt der Experte mit.

Die Erwartungen wurden erfüllt

Telmisartan ist damit das erste Sartan für das bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten gleichwertig zu Ramipril kardiovaskuläre Endpunkte sowie die Mortalität gesenkt werden kann und das unabhängig davon, ob der Patient normo- oder hyperten ist. Scholz sieht Konsequenzen für die tägliche Praxis bei der Behandlung dieser Risikopatienten. Dazu gehörten demnach Patienten mit KHK, nach

are likely to (highly) correlate, but absolute values may still be different. As such, there is an urgent need for standardization in measurement of PWV, especially with respect to the distance measurement. As these measurements are fast and simple, measurement of all distances might be recommended to get insight into how values relate to each other, and how existing data can eventually be converted. Nevertheless, comparative studies might be helpful in assessing the relation between PWV measured in different ways. Also, development of set-ups for validation and calibration of equipment to measure PWV may help to clarify the differences between devices and measuring techniques under strictly controlled and repeatable conditions.

Finally, it should be stressed that the above only deals with methods assessing the carotid-femoral time delay and pulse wave velocity, which is at present probably the closest we can get to measuring aortic pulse wave velocity in large clinical studies. Other devices measuring time delays between other peripheral locations (e.g. brachial-ankle) or devices based on analysing the time delay between the forward and reflected pressure wave may be simple in use, but the physiological interpretation of what is being measured and how these indices relate to carotid-femoral PWV is, at present, not clear. What is clear, however, is that the co-existence of many devices and indices of arterial stiffness complicate a field that urgently requires consensus on a few straightforward, standard measurements of arterial stiffness.

Acknowledgements: the author acknowledges the contributions of Luc Van Bortel, Sebastian Vermeersch, Jan Kips, Dries Mahieu, Bram Trachet, Abigail Swillems, Marc De Buyzere and Ernst Rietzschel to the research on arterial stiffness and function at the Ghent University.

Correspondence to:

Prof. Patrick Segers, CV Eng, PhD
Ghent University Artery Research Group
Ghent University
De Pintelaan 185
B-9000 Gent, Belgium
patrick.segers@ugent.be

Schlaganfall sowie solche mit PAVK und ebenso Diabetiker mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor, sagt Scholz. Unabhängig von einer anstrengenden Blutdrucksenkung könne bei Patienten mit diesen Grunderkrankungen durch Telmisartan ebenso wie durch Ramipril eine effektive Kardioprotektion erwirkt werden. Die bessere Verträglichkeit des Sartans sei dabei ein Aspekt, der im Hinblick auf die Langzeit-Compliance der Patienten durchaus Praxisrelevanz besitzt, ist Prof. Scholz überzeugt.

Keine Extrapolation auf einen Klasseneffekt

Die ONTARGET-Studie belegt die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate nicht für die Klasse der AT1-Blocker per se, sondern nur für die Substanz Telmisartan. Die Daten könnten daher nicht ohne weiteres auf andere Sartane extrapoliert werden, so die Experten abschließend.

BB

1 Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med 2008; 358:1547-59

Quelle: Pressekonferenz „Neue Chancen für kardiovaskuläre Risikopatienten – medikamentöse und nicht medikamentöse Therapie“ am 9. April 2008 in Frankfurt.